Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Vergleichende Untersuchungen über den eosinopenischen Effekt verschiedener Prednisondosen nach oraler und rectaler Applikation

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Ingrid Nagell
aus Berlin
1964

1965 № 56

Dekan: Prof. Dr. med. G. Theissing

Referent: Prof. Dr. med. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 3. März 1964

Sonderdruck aus:

»ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG«

»DRUG RESEARCH«

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 14, 998—1001 (1964)

Editio Cantor / Aulendorf i. Württ.

Aus der
Medizinischen Universitäts-Klinik Erlangen;
Direktor: Professor Dr. N. Henning

Vergleichende Untersuchungen über den eosinopenischen Effekt verschiedener Prednison-Dosen nach oraler und rectaler Applikation

Von L. Zicha und I. Nagell

Die rectale Applikation von Glucocorticoiden wurde von einer Reihe von Autoren zur lokalen Therapie der Colitis ulcerosa angewendet [5a, 40, 41, 42, 58, 59]. Zunächst bestand die Auffassung, daß es sich hierbei lediglich um lokale Effekte handelt und eine Resorption der Cortison-Derivate nicht zustande kommt [35, 43]. Wir haben nun in früheren Untersuchungsreihen zeigen können, daß nach rectaler Infusion verschiedener Glucocorticoidester signifikante eosinopenische Effekte im Blut auftreten [70, 71, 72]. Bei manchen Präparaten entsprechen sie annähernd den Wirkungen der oralen Applikation [46]. Einer Reihe von Autoren gelang es sogar, nach der rectalen Applikation von Glucocorticoiden diese selbst oder deren Metaboliten in Blut und Harn nachzuweisen [39, 60, 71]. Wir konnten diese Ergebnisse im wesentlichen bestätigen. Außerdem fanden wir nach rectaler Anwendung bestimmter Cortison-Derivate mit Hilfe dünnschichtchromatographischer Untersuchungen Prednisolon, Prednison, 16-Methylenprednisolon, 6α-Methylprednisolon und Dexamethason im Duodenalsaft [71, 73]. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Resorption und damit die Wirksamkeit bestimmter Steroidpräparate im

Bereich der Dickdarmschleimhaut von der Art des Esters abhängt. Dies trifft im übrigen auch für andere Applikationsweisen zu [66, 67, 68, 69]. Wasserlösliche Ester mit raschem Wirkungseintritt und relativ kurzer Wirkungsdauer wurden besser resorbiert als solche mit einer verminderten Esterspaltung und Depoteffekt [70]. Es tauchte nun die Frage auf, inwieweit auch die rectale Resorption des freien Alkohols von Prednison möglich ist [vgl. 9a, 27a] und ob verschiedene Mengen von Prednison, als Suppositorium verabreicht, auch unterschiedliche eosinopenische Effekte aufweisen. Die Ergebnisse nach rectaler Applikation sollten ferner mit denen gleicher Dosen oraler Gaben verglichen werden, und schließlich blieb die Frage zu klären, ob eine Variation im Applikationsmodus zu einer möglichst ausgeglichenen, über den Tag verteilten Wirkung führt. Neben der Anwendung von Prednison-Suppositorien blieb außerdem der Einfluß einer kombinierten Behandlung mit Prednison und 4-(N-Nicotinoylamino-acetamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5)-hydrochlorid (Nicopyron®) auf die eosinophilen Werte im peripheren Blut zu untersuchen.

Methodik

Bei Gruppen von je 10 endokrin gesunden Patienten wurden morgens nüchtern sowie um 12, 16 Uhr und nach 24 h die eosinophilen Leukocyten im peripheren Blut in der Fuchs-Rosenthal-Kammer bestimmt [65]. Die Applikation der getesteten Präparate erfolgte kurz nach der Blutabnahme bzw. Eosinophilenkontrolle, d. h. bei einmaliger Applikation morgens um 8^{10} Uhr, bei mehrmaliger Applikation auch um 12^{10} Uhr sowie nachmittags 16^{10} Uhr. Die Substanzen, die Kombinationspräparate, ihre Dosierung, ihre Applikationsweise, Handelsnamen sowie sonstige Angaben sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach den üblichen statistischen Methoden, wobei für eine Signifikanz ein P von weniger als 0,05 angenommen wurde. Im Rahmen dieser Arbeit wurde lediglich die Reaktion der Eosinophilen auf die rectale Glucocorticoidapplikation berücksichtigt, wobei auf Grund früherer Befunde und statistischer Auswertung die Brauchbarkeit des Prüfungsverfahrens für kurz wirksame Glucocorticoidester mit raschem Wirkungseintritt unter Beweis gestellt werden konnte [51, 70]. Für die Beurteilung dieser Teste ist selbstverständlich die Kenntnis der möglichen Faktoren Voraussetzung, die den Eosinophilenstoffwechsel primär oder sekundär beeinflussen können [2, 4 ,10, 11, 12, 21, 22, 23, 24, 25, 28, 30, 31, 32, 36, 37, 44, 50, 52, 56, 57, 61].

Ergebnisse

Die Applikation von 3×10 mg Prednison per os, verteilt auf drei Einzeldosen pro Tag, führte zu einer signifikanten Abnahme der eosinophilen Leucozyten bereits nach 4 h von einem Mittelwert von 72,4 Eos./mm³ auf 31,7 Eos./mm³. Nach 8 h betrug das Minimum im Mittel 8,5 Eos./mm³ und war gegenüber dem Ausgangswert mit einem P von 0,001 hoch signifikant erniedrigt. Der 24 h-Mittelwert lag zwar noch etwas un-

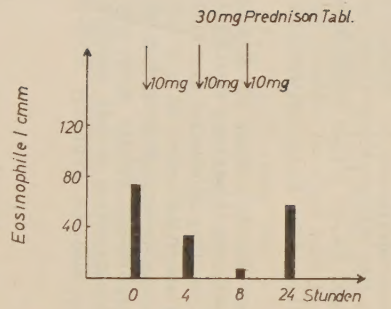
Tab. 1

Chemische Bezeichnung	Handelsname und Hersteller	Applikation und Dosis
1,2-Dehydrocortison (Prednison*)	Di-Adreson® Tabl. (Organon, München)	3×2 Tabl. 3×4 Tabl.
	Rectodelt® Suppos. (Trommsdorff, Aachen)	3×1 Supp. à 10 mg (1 morgens, 2 abends)
0,75 mg 1,2-Dehydrocortison + 200 mg Nicotinsäureamido-phenyldimethylpyrazolon*)	Nicopred® Dragees (Trommsdorff, Aachen)	3×2 Dragees 3×1 Dragee
0,75 mg 1,2-Dehydrocortison + 400 mg Nicotinsäureamido-phenyldimethylpyrazolon*)	Nicopred® Suppos. (Trommsdorff, Aachen)	3×1 Supp. (1 morgens, 2 abends)
1 mg Prednisolon + 1 mg 2-n-Butoxy-N-(2'-diäthyl-aminoäthyl)-cinchoninsäure-amid-hydrochlorid + 2,5 mg 2,2'-Dihydroxy-3,3',5,5',6,6'-hexa-chlordiphenylmethan + 5 mg 1-p-Chlorbenzyl-2-pyrrolidyl-methyl-benzimidazol-undecylat	Scheriproct® Suppos. (Schering, Berlin)	1 Supp. (morgens)
Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)	Acethropan® (Farbwerke Hoechst, Frankfurt a.M.-Höchst	iv.

*) Wir danken der Fa. H. Trommsdorff, Aachen, für die freundliche Überlassung größerer Versuchsmengen.

ter dem Ausgangswert, eine Signifikanz ließ sich jedoch nicht nachweisen. Die Erhöhung der Dosis von Prednison auf 3 × 20 mg pro Tag führte ebenfalls nach 4 h zu einem starken Eosinophilensturz. Nach 8 h konnte sogar ein Absinken der eosinophilen Granulocyten im Mittel von 108,4 auf 2,4 im Mittel beobachtet werden. Auch der 24-h-Wert war noch signifikant mit einem P von 0,001 gegenüber dem Ausgangswert abgesunken (Abb. 1).

Die rectale Applikation von 3 × 10 mg Prednison führte auch zu einer erheblichen Abnahme der Eosinophilen im peripheren Blut. Das Minimum der eosinophilen Zahlen fand sich nach 8 h, nach 24 h waren in den meisten Fällen die Ausgangswerte noch nicht erreicht. Zu ähnlichen Ergebnissen führte auch eine Variation in der Applikationsweise, wobei morgens ein und abends zwei Suppositorien gegeben wurden (vgl. Abb. 2).



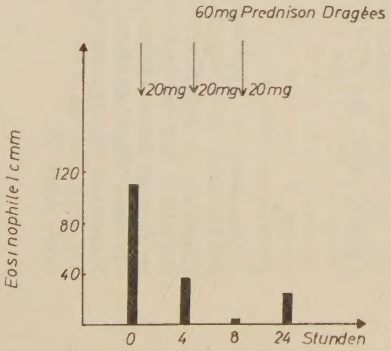
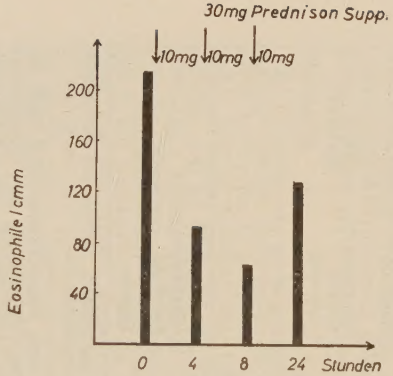


Abb. 1: Eosinophilenkontrollen im Ablauf einer Glucocorticoidbehandlung.



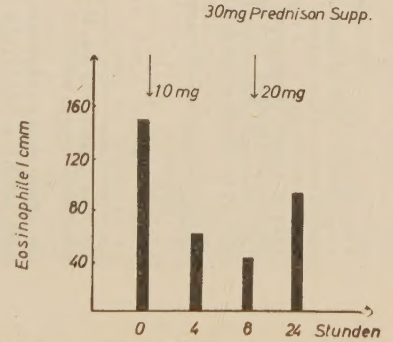
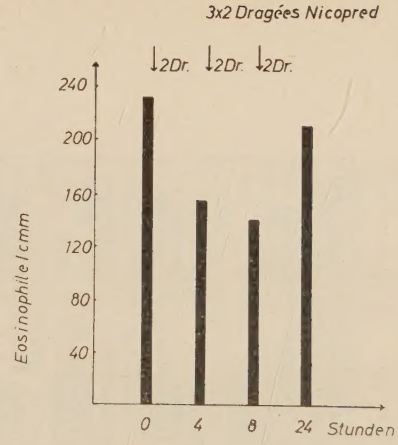


Abb. 2: Eosinophilenkontrollen im Ablauf einer Glucocorticoidbehandlung.



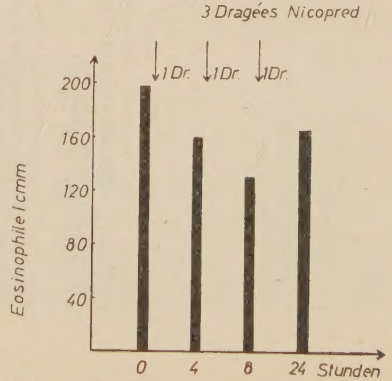


Abb. 3: Eosinophilenkontrollen im Ablauf einer Glucocorticoidbehandlung.

Die orale Gabe von 3 × 1 Dragée Nicopred hatte einen Eosinophilenabfall zur Folge, der im Durchschnitt zwar nicht erheblich war, und bei der die minimalen Eosinophilenwerte zwischen 4 und 8 h zustandekamen. Eine Signifikanz ließ sich nicht feststellen. Gleiche Resultate fanden sich auch bei Anwendung

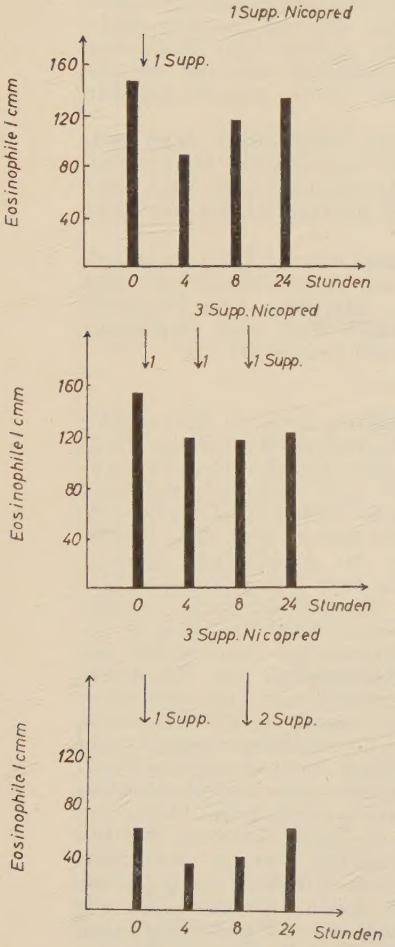


Abb. 4: Eosinophilenkontrollen im Ablauf einer Glucocorticoidbehandlung.

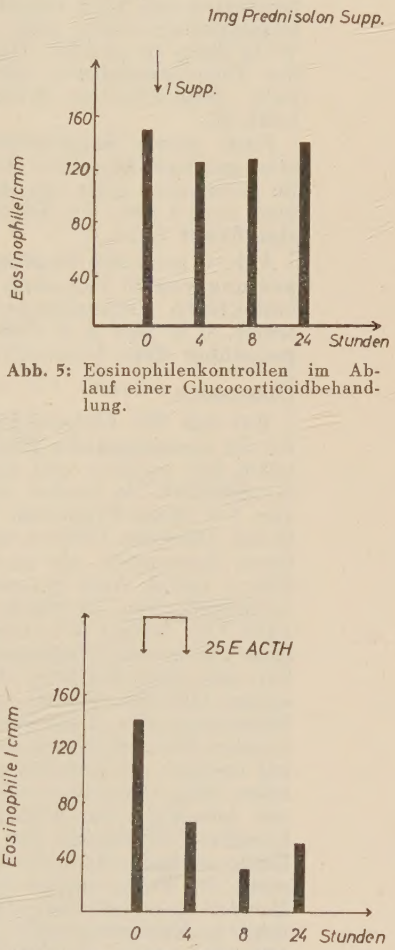


Abb. 5: Eosinophilenkontrollen im Ablauf einer Glucocorticoidbehandlung.

Abb. 6: Eosinophilenkontrollen im Ablauf einer Glucocorticoidbehandlung.

der doppelten Dosis, wobei nach der oralen Applikation die 24-h-Werte unabhängig von der Dosis in etwa den Ausgangswerten entsprachen (Abb. 3). Nach der Einführung eines Suppositoriums wurde der niedrigste Eosinophilenwert nach 4 h beobachtet, wobei ein Absinken von 143,2 auf 86,3 Eos./mm³ noch nicht signifikante Unterschiede zuließ. Bei Verteilung der Suppositorien auf 3 × 1 täglich kam es zu ausgeglichenen Eosinophilenwerten nach 4 h, die sich bis zum 24-h-Wert dann in gleicher Höhe hielten. Eine Änderung des Dosierungsplanes auf morgens ein und abends zwei Suppositorien brachte keine neuen Aspekte (Abb. 4).

Nach einem Suppositorium Scheriproct fand sich eine geringe Abnahme der eosinophilen Leukocyten im peripheren Blut von 144,9 auf 123,7 bzw. 126,1 Eos./mm³ nach 4 bzw. 8 h. Dieser geringe Abfall war nicht signifikant (Abb. 5).

Abb. 6 zeigt die Ergebnisse der ACTH-Belastungsprüfung von 10 Patienten mit verschiedenen zum Teil endokrinen Erkrankungen. Sämtliche drei Kontrollwerte, d. h. der 4, 8 und 24-h-Wert sind signifikant gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt.

Diskussion

Wie aus den Untersuchungsergebnissen hervorgeht, ist der eosinopenische Effekt von gleichen Dosen Prednison bei rectaler und oraler Applikationsweise unterschiedlich. So fanden sich z. B. nach Verabreichung von 3 × 10 mg Prednison per os/Tag im Durchschnitt etwas stärkere Effekte und damit auch eine deutlichere Resorption als nach der Anwendung gleicher Dosen rectal. Acht Stunden nach der jeweiligen Steroidapplikation ist dieser Unterschied sogar signifikant. Der Ablauf der eosinopenischen Reaktion ist jedoch bei beiden Applikationsweisen etwa gleich, wobei sich eine deutliche Abhängigkeit von der Dosis zeigen läßt. Ein Vorteil verschiedener Variationen der Verteilung der Tagesdosis konnte nicht festgestellt werden. Die 24-h-Werte der Eosinophilen lagen sowohl bei rectaler als auch bei oraler Anwendung von Prednison höher als die entsprechenden 4-h-Mittelwerte, mit Ausnahme der höchsten angewendeten Dosis von 3 × 20 mg Prednison per os. Damit konnten die Befunde anderer Autoren bestätigt werden, daß Prednison in Form seines freien Alkohols in größeren Mengen resorbiert werden kann. Offenbar sind der längere Resorptionsweg und die Milieubedingungen nach der oralen Applikation für die bessere Resorption von höheren Prednison-Dosen aus dem Darm verantwortlich. Es besteht jedoch grundsätzlich auch

Tab.: Der Einfluß oraler und rectaler Applikation von Glucocorticoiden auf die eosinophilen Leukocyten im peripheren Blut.

Nü	4	8	24 h
	30 mg Prednison per os (10, 10, 10 mg)		
100%	44% P = 0,05	11% P = 0,001	78% P = —
	60 mg Prednison per os (20, 20, 20 mg)		
100%	32% P = 0,02	2% P = 0,001	19% P = 0,001
	30 mg Prednison Suppos. (10, 10, 10 mg)		
100%	43% P = —	29% P = 0,05	59% P = —
	30 mg Prednison Suppos. (10, —, 20 mg)		
100%	39% P = 0,02	25% P = 0,01	68% P = —
	3×1 Nicopred Dragée (1, 1, 1 Drag.)		
100%	80% P = —	65% P = —	82% P = —
	3×2 Nicopred Dragée (2, 2, 2 Drag.)		
100%	67% P = —	60% P = —	90% P = —
	1 Nicopred Suppos. (1, —, — Suppos.)		
100%	60% P = —	81% P = —	91% P = —
	3×1 Nicopred Suppos. (1, 1, 1 Suppos.)		
100%	77% P = —	76% P = —	79% P = —
	3 Nicopred Suppos. (1, —, 2 Suppos.)		
100%	59% P = —	63% P = —	102% P = —
	1 Scheriproct Suppos. (1, —, — Suppos.)		
100%	85% P = —	87% P = —	96% P = —
	25 IE ACTH		
100%	46% P = 0,02	21% P = 0,001	36% P = 0,01

die Möglichkeit, daß die unterschiedliche Verteilung und damit eine unterschiedliche Metabolisierung von Prednison für die quantitativ verschiedenen eosinopenischen Effekte verantwortlich zu machen sind. Die Umgehung des enterohepatischen Kreislaufs im ersten Umlauf nach rectaler Applikation führt z. B. zu geringeren Konzentrationen des Prednisons in den ableitenden Gallenwegen. Wie wir für eine Reihe von Glucocorticoid-Konjugaten nach rectaler Anwendung nachweisen konnten, findet ihre Elimination über die Galle nach dünnschichtchromatographischen Untersuchungen lediglich in Form des gespaltenen Esters als freier Alkohol oder als sekundär entstandenes Acetat statt [71]. Es muß angenommen werden, daß die Ausscheidung des rectal applizierten Prednisons vorwiegend über die Nieren erfolgt. Damit eignet sich

die rectale Prednison-Therapie hauptsächlich für Patienten mit Beschwerden im Bereich des Magens und des Dünndarms, wobei die lokalen Blut- und Gewebsspiegel in diesem Darmabschnitt relativ niedrig gehalten werden können. Entsprechende Untersuchungen über die Prednisolon-Spiegel im Blut bestimmter Körperareale nach rectaler Prednison-Applikation werden zur Zeit noch vorgenommen.

Die Resorption des Prednisons in Form seines freien Alkohols scheint schließlich besonderen Gesetzmäßigkeiten unterworfen zu sein. Zumindest ist die rectale Resorption nicht mehr der aus verschiedenen Geweben zu vergleichen. Bei im. und ip. Applikation der freien Alkohole von Glucocorticoiden wurden nämlich gewisse Depoteffekte beobachtet, wobei der Wirkungseintritt verzögert zustande kam. Sicherlich hängt auch das Ausmaß der rectalen Resorption der freien Alkohole und Depotester von Glucocorticoiden vom Lösungsvermittler und den zur Herstellung der Suppositorien verwendeten Stoffe ab.

Die Kombination von Prednison mit einem Antiphlogisticum zeigte nun bezüglich der oralen und rectalen Anwendung andere Ergebnisse. Es fanden sich zwar, trotz der relativ niedrigen Dosierung von Glucocorticoiden, in beiden Anwendungsgebieten deutliche eosinopenische Effekte, die jedoch im Gegensatz zu höheren Dosen innerhalb der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede erkennen ließen. Bereits Mengen von 1,5 mg Prednison und 400 mg Nicopyron führten zu einer Verminderung des eosinophilen Mittelwertes bei rectaler Anwendung auf annähernd 50% des Ausgangswertes. Nachdem in früheren Untersuchungen Nicopyron allein keine signifikante Wirkung auf die Eosinophilen gezeigt hatte, muß dieser Effekt der geringen Prednison-Dosis zugeschrieben werden. Eine Stimulierung des ACTH, bzw. ein zentraler Effekt über den corticotropin releasing factor (CRF) oder eine direkte Stimulierung der Nebennierenrinde bzw. ein verminderter Abbau von Glucocorticoiden im Ring A erscheint nicht wahrscheinlich. Derartige zentrale Effekte von Antiphlogistica wurden zum Teil angenommen, konnten jedoch, ebenso wie eine Stimulierung der Nebennierenrinden im wesentlichen widerlegt werden [1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 26, 27, 29, 33, 34, 38, 45, 47, 48, 49, 53, 54, 55, 62, 63, 64].

Es ist somit anzunehmen, daß die rectale Resorption niedriger Dosen des freien Alkohols von Prednison etwa der oralen entspricht. Der stärkere eosinopenische Effekt höherer Dosen Prednison per os ist, wie angedeutet, möglicherweise auf günstigere Milieubedin-

gungen und die längere Resorptionsstrecke zurückzuführen. Hierbei ist immerhin interessant, daß bei einer jeweiligen Gruppe von 10 Versuchspersonen der eosinopenische Effekt deutlich ist, während bisher nach Applikation derartig kleiner Dosen weder die applizierten Glucocorticoide selbst noch deren Metaboliten in Blut und Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden konnten.

Die Variation einer mehrmaligen Einzelgabe des Kombinationspräparates, auf den Tag verteilt, zeigte einen anderen Kurvenverlauf der eosinophilen Leucocyten insofern, als bei der einmaligen Gabe das Minimum nach 4 h, bei der auf den Tag verteilten Applikation das Minimum nach 8 h beobachtet werden konnte. Die Anwendung von einem Suppositorium morgens und zwei Suppositorien abends zeigte keinen Vorteil gegenüber der gleichmäßigen Verteilung auf drei Einzelgaben pro Tag. Einen deutlichen Depoteffekt besitzt Nicopred nach unseren bisherigen Erfahrungen nicht. Eine Kumulationswirkung ist nur durch eine Dosiserhöhung für kurze Zeit, d. h. für wenige Stunden zu erreichen.

Zusammenfassung

Der Einfluß verschiedener Dosen von Prednison bei oraler und rectaler Applikation auf die eosinophilen Mittelwerte bei Gruppen von je 10 Versuchspersonen wurde untersucht und statistisch ausgewertet. Außer der Applikationsweise wurde auch die Tagesverteilung von Einzeldosen variiert. Schließlich kam Prednison in kleineren Dosen als Kombinationspräparat mit 4-(N-Nicotinoylamino-acetamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-(5)-hydrochlorid) (Nicopyron®) oral und rectal zur Anwendung.

Es zeigte sich, daß bei Prednison-Dosierungen von 10 mg und mehr die eosinophilen Effekte nach oraler Applikation ausgeprägter sind als bei rectaler Applikation. Bei niedrigen Dosen kam es zu gleichartigen Reaktionen, woraus geschlossen werden mußte, daß sich die Resorptionsverhältnisse zu Gunsten der rectalen Applikation verschoben haben. Diese Ergebnisse und die therapeutischen Effekte werden diskutiert.

Summary

Comparative Studies of the Eosinopenic Activity of Varying Prednisone Dosages by Oral and Rectal Routes

The influence of varying doses of prednisone by oral and rectal administration on mean eosinophil estimations were investigated in groups of 10 test subjects each. Results were evaluated statistically. Apart

from the route of administration, variations were also effected in the number of divided doses given over the day. Further, small doses of prednisone were given in a combination preparation with 4-(N-nicotinoylamino-acetamide)-1-phenyl-2,3-dimethyl-(5)-HCl (Nicopyron®) by oral and rectal administration.

It could be shown that prednisone in doses of 10 mg and more had an eosinopenic effect after oral administration more marked than by the rectal route. With low doses, this effect was identical by both routes — from which it must be inferred that absorption conditions then lie in favour of rectal administration. These findings as well as therapeutic effects are discussed.

Literatur

[1] Agolini, G., Bertelli, A., Cavicchini, G., Boll. Soc. ital. Biol. sper. **28**, 1761 (1952)
[2] Aschkenasy, A., Sang **28**, 389 (1957)
[3] Bazzi, U., Causi, N., Boll. Soc. ital. Biol. sper. **29**, (1953)
[4] Benhamon, E., Mercier, Press. méd. **48**, 66 (1940)
[5] Braun, H., Arch. int. Pharmacodyn. **101**, 381 (1955)
[5a] Brown, C. H., Merlo, M., Am. J. Gastroent. **36**, 343 (1961)
[6] Chiti, E., Astengo, F., Arch. E. Maragliano Pat. Chin. **11**, 153 (1955)
[7] Costa, E., Ferrari, W., Arch. int. Pharmacodyn. **104**, 113 (1955)
[8] Domenjoz, R., Ann. Univ. Saraviensis **1**, 317 (1953)
[9] Domenjoz, R., Theobald, W., Stenger, E. G., Mörsdorf, K., Arch. int. Pharmacodyn. **103**, 341 (1955)
[9a] Ehlers, G., Z. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. **34**, 251 (1963)
[10] Ehrlich, P., Arch. Anat. Physiol., 571 (1879)
[11] Esselier, A. F., Wagner, K. F., Schweiz. med. Wschr. **82**, 526 (1952)
[12] Fazekas, I. G., Acta biol. med. germ. **6**, 297 (1961)
[13] Feeney, G. C., Carlo, P., J. Pharmacol. exp. Ther. **114**, 299 (1955)
[14] Fellinger, K., Ferstl, A., Leonhartsberger, F., Schmid, J., Med. Klin. **46**, 976 (1951)
[15] Fruhmann, G. J., Gordon, A. S., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.J. **82**, 162 (1953)
[16] Gaglio, M., Mazzone, O., Leonardi, O., Boll. Soc. ital. Biol. sper. **29**, 1865 (1954)
[17] Gialdroni, G., Grassi, C., Boll. Soc. ital. Biol. sper. **28**, 1580 (1952)
[18] Goddijn, J. P., Noach, E. L., Arch. int. Pharmacodyn. **109**, 121 (1957)
[19] Cood, T. A., Kelley, V. C., Arth. Rheum. **1**, 435 (1958)
[20] Gordon, A. S., Ann. N. J. Acad. Sc. **59**, 907 (1955)
[21] Gross, R., Symp. Hypophyse-Nebennieren Freiburg 1952
[22] Gross, R., Siecke, U., Klin. Wschr. **30**, 456 (1952)
[23] Gross, R., Habil. Schrift Marburg (1954)
[24] Gross, R., Physiol. u. Physiopath. d. weißen Blutzellen, hg. H. Braunsteiner, Stuttgart, Thieme-Verlag 1959, S. 18
[25] Halberg, F., Jacks. Mem. Labor. Sympos. 1952
[26] Hartmann, M., Diss. München 1959
[27] Heilmeyer, L., Harwerth, H. G., Doxie, J., Krauss, R., Arzneim.-Forsch. **3**, 161 (1953)
[27a] Hiemeyer, V., Arzneim.-Forsch. **13**, 736 (1963)
[28] Josey, A. J., Lawrence, Fol. haemat. **48**, 303 (1932)
[29] Karandikar, G. K., Gulati, O. D., J. med. Soc. Univ. Baroda **6**, 85 (1957)

[30] Kersten, H., Staudinger, H. J., Klin. Wschr. **34**, 523 (1956)
[31] Kersten, H., Staudinger, H. J., Z. Rheumaforsch. **16**, 259 (1957)
[32] Korus, W., Schriefers, H., Dirscherl, W., Arzneim.-Forsch. **6**, 596 (1956)
[33] Mathies, H., Ärztl. Praxis Sonderausgabe **4**, 79 (1959)
[34] Mathies, H., Z. Rheumaforsch. **18**, 205 (1959)
[35] Matts, F. S. G., Lancet **517** (1960)
[36] McDowell, R. J. S., Acta allerg. Suppl. **3**, 7 (1953)
[37] Mitchell, Ph. H., Textbook of Biochemistry, New York 1950
[38] Mörsdorf, K., Arch. int. Pharmacodyn. **102**, 249 (1955)
[39] Nabarro, I. D. N., Moxham, A., Walker, G., Slater, J. D. H., Sonderdruck: Inst. of clin. Research the Middlesex Hospital, London
[40] O'Sullivan, P. H., Canad. Med. Assoc. J. **83**, 1295 (1960)
[41] Patterson, M., McGivney, J., Gastroenterology **36**, 480 (1959)
[42] Patterson, M., McGivney, J., Southern Med. J. **52**, 423 (1959)
[43] Patterson, M., Texas Rep. on Biol. and Med. **16**, 508 (1958)
[44] Pearson, O. H., Eliel, L. P., Recent. Progr. Horm. Res. N. J. **6**, 373 (1951)
[45] Peterson, P. V., Weidmann, H., Acta pharmacol. **11**, 103 (1955)
[46] Pohl, W., Unveröffentlicht (Rheumaheilstätte Bad Bramstedt)
[47] v. Rechenberg, H. K., Helv. med. Acta **18**, 429 (1951)
[48] v. Rechenberg, H. K., Butazolidin, Stuttgart, Thieme-Verlag, 1961, S. 41
[49] Schaposnik, F., deFalco, J. C., Pren. med. argent. **43**, 510 (1956)
[50] Scheiffarth, F., Zicha, L., Medizinische Nr. **38**, 1737 (1959)
[51] Scheiffarth, F., Zicha, L., Förster, W., Arzneim.-Forsch. **11**, 602 (1961)
[52] Schilling, V., Das Blutbild, Jena 1943
[52a] Schroeder, H., Die Medizinische Welt **94** (1962)
[53] Schulz, W., Stenger, E. G., Ann. Univ. Saraviensis **3**, 288 (1955)
[54] Stenger, E. G., Mörsdorf, K., Domenjoz, R., Dtsch. med. J. **6**, 374 (1955)
[55] Theobald, W., Domenjoz, R., Arch. int. Pharmacodyn. **104**, 453 (1956)
[56] Thorn, G. W. u. Mitarb., J. Amer. Med. Ass. **137**, 1015 (1948)
[57] Thorn, G. W., Jenkins, D., Leidlaw, C., Conf. Ass. Amer. Phys., ref. Schweiz. med. Wschr. **83**, 567 (1953)
[58] Truelove, S. C., The Practitioner **185**, 659 (1960); Brit. Med. J. II, 1265 (1956); I, 1437 (1957); I, 464 (1960)
[59] Truelove, S. C., Witts, L. J., Brit. Med. J. I, 387 (1959)
[60] Wade, L. E., Slater, J. D. H., Keuie, A. E., Holliday, M. E., J. Clin. endocrinol. **19**, 444 (1959)
[61] Wallon, D., Browaeys, J., Sang **6**, 587 (1959)
[62] Weidmann, H., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. **225**, 342 (1955)
[63] Wilhelmi, G., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. **222**, 169 (1954)
[64] Wilhelmi, G., Schweiz. med. Wschr. **88**, 185 (1958)
[65] Witte, S., Schricker, K. Th., In: Klin. Lab. diagn., hg. N. Henning, München u. Berlin, Urban & Schwarzenberg 1959 S. 138
[66] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E., Koschera, H., Graf, N., Arzneim.-Forsch. **10**, 728 (1960)
[67] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E., Graf, N., Koschera, H., Arzneim.-Forsch. **10**, 831 (1960)

[68] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E., Weschta, W., Arzneim.-Forsch. **10**, 880 (1960)
[69] Zicha, L., Therapie d. Gegenw. **100**, 231 (1961)
[70] Zicha, L., Scheiffarth, F., Grau, E., Arzneim.-Forsch. **11**, 606 (1961)
[71] Zicha, L., Scheiffarth, F., Engelhardt, M., Bergner, D., Vortrag u. Acta Endocrinol. Congr., Genf, 3.—7. VII. 1962
[72] Zicha, L., Scheiffarth, F., Reiche, H., Arzneim.-Forsch. (im Druck)
[73] Zicha, L., Scheiffarth, F., Bergner, D., Eyselein, U., Internat. Symposion on Hormonal Steroids, Ghent 1962

Für die Verff.: Dr. L. Zicha, Medizinische Universitätsklinik, 852 Erlangen, Krankenhausstr. 12

Verantwortlich für die Redaktion: Dr. W. Saenger, Verlag: Editio Cantor, 796 Aulendorf i. W. Ruf: Aulendorf (07525) 431. — Druck: Vereinigte Buchdruckereien, A. Sandmaier & Sohn, 7952 Bad Buchau.
Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich einmal. Sie kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Halbjahr (6 Hefte) 33,— DM einschl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 6,— DM einschl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung. Auslandsabonnements errechnen sich einschließlich Versand auf der Basis von 72,— DM pro Jahr.

LEBENSLAUF

Am 18. August 1938 wurde ich, Ingrid NAGELL, als erste Tochter des Universitätsprofessors Dr. med. Hermann Nagell und seiner Ehefrau Margarete, geb. Fink, in Berlin geboren.

Die Reifeprüfung legte ich am 5. März 1958 an der Engelsburg zu Kassel ab.

Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1958 an der Universität Freiburg/Br. ,wo ich im Februar 1959 die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand. Im folgenden Sommersemester setzte ich mein Studium an der Universität Erlangen fort und legte im Juli 1960 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1961 studierte ich an der Universität München. Meine weiteren klinischen Semester verbrachte ich an der Universität Erlangen-Nürnberg, wo ich am 25. Februar 1964 das medizinische Staatsexamen bestand.